

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Claritromicina Unidía KERN PHARMA 500 mg comprimidos de liberación modificada EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de liberación modificada contiene 500 mg de claritromicina (como claritromicina citrato)

Excipientes: lactosa monohidrato 293,2 mg

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos de liberación modificada, ovalados, de color amarillo.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Claritromicina Unidía, está indicado sólo en el tratamiento de las siguientes infecciones causadas por microorganismos sensibles:

1. Infecciones del tracto respiratorio superior, tales como faringitis, amigdalitis y sinusitis.
2. Infecciones del tracto respiratorio inferior, tales como bronquitis aguda, reagudización de bronquitis crónica y neumonías bacterianas.
3. Infecciones no complicadas de la piel y tejidos blandos, tales como foliculitis, celulitis y erisipela.

Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

En función de la gravedad de la infección, deberá considerarse la utilización de una forma de liberación inmediata (Ver sección 5.2).

#### 4.2 Posología y forma de administración

Adultos: La dosis habitual recomendada de Claritromicina Unidía para adultos es de un comprimido de 500 mg, una vez al día, tomado con alimentos. En infecciones más severas, la dosis puede aumentarse a 2 comprimidos una vez al día. La duración habitual del tratamiento es de 6 a 14 días.

Niños mayores de 12 años: misma dosis que para adultos.

Pacientes con insuficiencia renal: Claritromicina Unidía no debe usarse en pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min). En estos pacientes se debe utilizar los comprimidos de liberación inmediata (Ver sección 4.3).

### **4.3 Contraindicaciones**

Claritromicina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a la claritromicina, a cualquiera de los excipientes incluidos en la formulación y/o a los antibióticos macrólidos en general.

Está contraindicada la administración concomitante de claritromicina con astemizol, cisaprida, pimizida, terfenadina, disopiramida y quinidina. Dicha asociación podría aumentar el riesgo de una prolongación del intervalo QT y la probabilidad de provocar arritmias cardíacas graves tales como taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y “torsade de pointes”(ver secciones 4.5 y 4.8).

Está contraindicada la administración concomitante de claritromicina con ergotamina y dihidroergotamina (ver sección 4.5).

Claritromicina Unidía está contraindicado en pacientes con aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min, debido a que la dosis administrada debe reducirse a la mitad.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

La claritromicina se excreta principalmente por el hígado. Se administrará con cautela este antibiótico a pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, en especial en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.3).

Se han recibido informes de postcomercialización de toxicidad de la colchicina con el uso concomitante de claritromicina y colchicina, especialmente en pacientes de edad avanzada, algunos de los cuales ocurrieron en pacientes con insuficiencia renal. En algunos de dichos pacientes se han referido muertes (Ver secciones 4.5 y 4.8).

Debe tenerse en cuenta la posibilidad de resistencia cruzada entre claritromicina y otros antibióticos del grupo de los macrólidos, así como con lincomicina y clindamicina.

Cuando claritromicina se emplea en el tratamiento de infecciones causadas por *Mycobacterium Avium*, debe realizarse una audiometría en los pacientes, previo al comienzo de la terapia y deberá controlarse su capacidad auditiva durante el tratamiento. También se recomienda realizar un control periódico del recuento de leucocitos y plaquetas. Además, si en el tratamiento de estas infecciones claritromicina se administra en asociación con rifabutina, aumenta el riesgo de aparición de uveítis por lo que los pacientes deben ser adecuadamente monitorizados (ver sección 4.5).

Como para la mayoría de los agentes antibacterianos, el tratamiento con claritromicina puede causar colitis pseudomembranosa por *Clostridium difficile*. El tratamiento con antibacterianos altera la flora normal del colon, lo cual puede conducir a un sobrecrecimiento de *C. difficile*. Debe considerarse la diarrea asociada al *C. difficile* en todos los pacientes que presenten diarrea tras el tratamiento con antibióticos. Es necesario una cuidadosa historia médica ya que se ha referido que la diarrea asociada al *C. difficile* puede aparecer incluso 2 meses después de

la administración de los agentes antibacterianos. En pacientes que presentan diarrea tras la administración de agentes antibacterianos, debe descartarse este diagnóstico.

El riesgo de rabdomiolisis puede verse incrementado con la administración simultánea de claritromicina y de inhibidores de HMG-CoA reductasa tales como lovastatina y simvastatina (ver sección 4.5).

Es recomendable controlar el tiempo de protrombina en pacientes que reciben tratamiento concomitante con anticoagulantes orales (ver sección 4.5).

Al igual que con otros antibióticos, el uso prolongado puede provocar una colonización con un aumento en el número de bacterias y hongos no sensibles. Si apareciera sobreinfección, debe instaurarse la terapia apropiada.

Se ha referido exacerbación de los síntomas de la miastenia gravis en pacientes que han sido tratados con claritromicina.

#### *Advertencias sobre excipientes:*

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

La claritromicina es un potente inhibidor de la isoenzima 3A4 del citocromo P450 (CYP 3A4), por lo que puede aumentar los niveles plasmáticos de medicamentos que se metabolizan por esta vía, lo que podría incrementar o prolongar los efectos farmacológicos y los efectos adversos de los medicamentos concomitantes. Por tanto, debe ser utilizada con precaución en pacientes que estén en tratamiento con otros medicamentos conocidos como sustratos de la isoenzima CYP3A, especialmente si el sustrato de CYP3A tiene un estrecho margen de seguridad (por ej. carbamazepina) y/o el sustrato es extensamente metabolizado por esta isoenzima. Deben considerarse ajustes de la dosis, y cuando sea posible, deben monitorizarse estrechamente las concentraciones séricas de los medicamentos metabolizados principalmente por CYP3A en los pacientes que estén recibiendo claritromicina de forma simultánea.

#### Fármacos que no deben utilizarse durante el tratamiento con claritromicina:

- Cisaprida, astemizol, terfenadina, pimozida, disopiramida y quinidina. Si se coadministran con claritromicina puede incrementarse el riesgo de arritmias cardíacas graves (ver sección 4.3).
- Ergotamina, dihidroergotamina. Los informes de postcomercialización indican que la administración concomitante con claritromicina ha estado asociada con la toxicidad aguda del cornezuelo de centeno caracterizada por vasoespasma e isquemia de las extremidades y otros tejidos incluyendo el sistema nervioso central.

#### Fármacos que deben ser administrados con precaución durante el tratamiento con claritromicina, pudiendo ser necesario una disminución de la dosis y un estrecho seguimiento:

- Anticoagulantes orales (warfarina). Puede verse incrementado el riesgo de hemorragia (ver sección 4.4).
- Inhibidores de la HMG-CoA reductasa (lovastatina y simvastatina), como sucede con otros macrólidos, claritromicina aumenta las concentraciones de este tipo de fármacos y por lo tanto aumenta el riesgo de rabdomiolisis (ver sección 4.4).
- Antiepilépticos: fenitoína, carbamazepina, valproato. La administración conjunta con claritromicina puede ir asociada a un aumento de las concentraciones de estos fármacos que podrían aumentar o prolongar tanto los efectos farmacológicos como los efectos adversos de éstos ya que son sustratos de isoenzimas del sistema citocromo P450 con mecanismos similares al de la isoenzima CYP3A.
- Ciertos agentes inmunosupresores: ciclosporina, tacrólimus y rapamune. Su administración con claritromicina puede aumentar las concentraciones de estos fármacos.
- Ciertos agentes antineoplásicos tales como los alcaloides de la vinca: vinblastina. La claritromicina administrada conjuntamente con estos fármacos puede aumentar las concentraciones de éstos y por lo tanto aumentar o prolongar sus efectos.
- Benzodiazepinas: alprazolam, midazolam, triazolam. Cuando midazolam fue administrado conjuntamente con comprimidos de claritromicina (500 mg dos veces al día), el AUC de midazolam aumentó 2,7 veces después de la administración intravenosa de midazolam y 7 veces después de la administración oral. La administración concomitante de midazolam oral y claritromicina debe evitarse. Si se administra conjuntamente midazolam intravenoso con claritromicina, el paciente debe ser estrechamente monitorizado para permitir el ajuste de la dosis. Deben aplicarse también las mismas precauciones a otras benzodiazepinas que son metabolizadas por CYP3A, incluyendo triazolam y alprazolam. Para las benzodiazepinas que no son dependientes de CYP3A para su eliminación (temazepam, nitrazepam, lorazepam), es improbable una interacción clínicamente importante con claritromicina. Se han referido informes de interacciones medicamentosas postcomercialización y efectos en el sistema nervioso central (por ej. somnolencia, y confusión) con el uso concomitante de claritromicina y triazolam. Se sugiere controlar al paciente para el aumento de los efectos farmacológicos en el sistema nervioso central.
- Antifúngicos: fluconazol, itraconazol, ketoconazol. La administración concomitante de 200 mg diarios de fluconazol y 500 mg de claritromicina dos veces al día a 21 voluntarios sanos produjo un aumento en el valor medio de la concentración mínima de claritromicina en estado de equilibrio (C<sub>min</sub>) y en el área bajo la curva (AUC) del 33% y 18%, respectivamente. Las concentraciones en estado de equilibrio del metabolito activo 14(R)-hidroxiclaritromicina no se vieron significativamente afectadas por la administración concomitante de fluconazol. No es necesario un ajuste de la dosis de claritromicina.  
Tanto claritromicina como itraconazol son sustratos e inhibidores de CYP3A, produciendo una interacción medicamentosa bidireccional. Claritromicina puede aumentar los niveles plasmáticos de itraconazol mientras que itraconazol puede aumentar los niveles plasmáticos de claritromicina. Los pacientes que reciban itraconazol y claritromicina de forma simultánea deben ser monitorizados estrechamente para evaluar los signos o síntomas de un aumento o prolongación del efecto farmacológico.
- Antiretrovirales: zidovudina. El tratamiento simultáneo con claritromicina y zidovudina puede producir un descenso en las concentraciones séricas de zidovudina debido a que claritromicina parece interferir con la absorción oral de zidovudina. Por lo tanto, se

recomienda espaciar la administración de las dosis de ambos fármacos. Si fuera necesaria la administración concomitante de claritromicina y zidovudina deberá emplearse una formulación de claritromicina de liberación inmediata.

- Otros: teofilina, rifabutina (ver sección 4.4), sildenafilo, metilprednisolona, cilostazol y en general, aquellos fármacos metabolizados por CYP3A4.
- Digoxina: Se piensa que la digoxina es un sustrato para el transportador efflux, glicoproteína-P (Pgp). Se sabe que claritromicina inhibe la glicoproteína-P. Cuando se administran juntas claritromicina y digoxina, la inhibición de Pgp por claritromicina puede llevar a aumentar la exposición a digoxina. Las concentraciones séricas de digoxina deben ser cuidadosamente monitorizadas mientras los pacientes estén recibiendo digoxina y claritromicina simultáneamente.
- Colchicina: es un sustrato para CYP3A y el transportador efflux, glicoproteína-P (Pgp). Se sabe que la claritromicina y otros macrólidos inhiben el isoenzima CYP3A y la glicoproteína-P. Cuando la claritromicina y la colchicina se administran juntas, la inhibición de la glicoproteína-P y/o la isoenzima CYP3A por la claritromicina puede conducir a un aumento de la exposición a la colchicina. Los pacientes deben ser monitorizados por si presentaran síntomas clínicos de toxicidad de colchicina. (Ver sección 4.4).

#### Fármacos que incrementan la biodisponibilidad de claritromicina:

- Omeprazol. La coadministración de claritromicina y omeprazol eleva los niveles séricos de ambos medicamentos.
- Ritonavir. La administración concomitante de ritonavir y claritromicina produce una importante inhibición del metabolismo de claritromicina, aunque debido al amplio margen terapéutico de claritromicina no debería ser necesario un ajuste de la dosis en pacientes con función renal normal. Sin embargo, en pacientes con aclaramiento de creatinina entre 30 - 60 ml/min y < 30 ml/min se debe realizar un ajuste de la dosis de claritromicina en un 50% y 75%, respectivamente. Claritromicina Unidía no debe utilizarse en pacientes con deterioro grave de la función renal (aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min), debido a que no se puede realizar una reducción de la dosis apropiada con este producto. En este tipo de pacientes se debe utilizar los comprimidos de claritromicina de liberación inmediata (ver sección 4.3).

En la experiencia postcomercialización se han observado interacciones medicamentosas entre los medicamentos siguientes metabolizados por CYP3A y eritromicina o claritromicina: Astemizol, cisaprida, disopiramida, ergotamina, dihidroergotamina, lovastatina, pimozida, quinidina, simvastatina y terfenadina.

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

No ha sido establecida la inocuidad de claritromicina durante el embarazo y la lactancia.

El médico antes de prescribir claritromicina a mujeres embarazadas debe sopesar cuidadosamente los beneficios obtenidos frente al riesgo potencial, especialmente durante los 3 primeros meses de embarazo. Claritromicina se excreta por la leche materna, por lo que no debe utilizarse durante la lactancia.

#### 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Ninguno conocido.

#### 4.8 Reacciones adversas

La Tabla siguiente es una recopilación de las reacciones descritas para todas las formulaciones de claritromicina. Las reacciones adversas se clasifican por sistemas orgánicos. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

<b>REACCIONES ADVERSAS CON CLARITROMICINA</b>		
<b>Sistema orgánico</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Reacciones adversas</b>
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Candidiasis oral.
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes	Leucopenia.
	Muy raras	Trombocitopenia.
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Reacciones alérgicas, cuya intensidad varía desde urticaria y síntomas cutáneos leves a anafilaxia.
Trastornos psiquiátricos	Muy raras	Ansiedad, insomnio, alucinaciones, psicosis, desorientación, despersonalización, pesadillas y confusión.
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea, cambios en el sentido del olfato.
	Muy raras	Mareo, vértigo, parestesias, convulsiones.
Trastornos del oído y del laberinto	Raros	Acúfenos.
	Muy raras	Pérdida reversible de la audición.
Trastornos cardíacos	Muy raras	Prolongación del intervalo QT, taquicardia ventricular y <i>torsade de pointes</i> .
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Náuseas, diarrea, vómitos, dolor abdominal, dispepsia, estomatitis, glositis, cambios reversibles en la coloración de los dientes y la lengua, cambios desagradables en el sentido del gusto, por ejemplo, sabor amargo o metálico.
	Muy raras	Pancreatitis. El tratamiento con claritromicina se ha asociado en casos muy raros a colitis pseudomembranosa, con una gravedad que varía entre leve y potencialmente mortal.
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes	Insuficiencia hepática, normalmente transitoria y reversible, así como hepatitis y colestasis, que pueden asociarse a ictericia.
	Muy raras	Se han descrito casos de insuficiencia hepática mortal, en especial en pacientes con problemas hepáticos previos o que usan otros fármacos hepatotóxicos.

<b>REACCIONES ADVERSAS CON CLARITROMICINA</b>		
<b>Sistema orgánico</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Reacciones adversas</b>
Trastornos de piel y de tejido subcutáneo	Muy raras	Síndrome de Stevens Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes	Artralgia, mialgia.
Trastornos renales y urinarios	Muy raras	Nefritis intersticial, fallo renal.
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Nitrógeno uréico en sangre elevado.
	Poco frecuentes	Prolongación del tiempo de protrombina, elevación de creatinina sérica, alteración de las pruebas hepáticas, aumento de las concentraciones de transaminasas.
	Muy raras	Se han observado casos de hipoglucemia, en especial después de la administración concomitante de medicamentos antidiabéticos e insulina.

Como ocurre con otros antibióticos, el uso prolongado de claritromicina puede dar lugar al crecimiento excesivo de microorganismos resistentes.

#### Pacientes inmunodeprimidos

Si bien en la actualidad no hay datos disponibles sobre el uso intravenoso de claritromicina en esta población de pacientes, sí existen datos sobre el uso de claritromicina en pacientes infectados por el VIH.

En adultos, los efectos adversos notificados con mayor frecuencia por los pacientes tratados con dosis diarias totales de 1000 mg de claritromicina fueron: náuseas, vómitos, alteración de la sensación del gusto, dolor abdominal, diarrea, erupción cutánea, flatulencia, cefalea, estreñimiento, pérdida de audición y aumento de SGOT y SGPT. Otros acontecimientos adversos menos frecuentes fueron disnea, insomnio y sequedad de boca.

En esos pacientes inmunodeprimidos, los parámetros analíticos se evaluaron analizando aquellos que quedaban fuera de un nivel muy anormal (es decir, el límite absoluto superior o inferior) en cada prueba en particular. Utilizando esos criterios, en torno al 2%-3% de los pacientes que recibieron 1000 mg de claritromicina al día tenían niveles anormalmente altos de SGOT y SGPT y anormalmente bajos de leucocitos y plaquetas. Un porcentaje menor de pacientes también tenía concentraciones altas de urea sanguínea.

#### **4.9 Sobredosis**

Tras la ingestión accidental de cantidades sensiblemente superiores a la dosis máxima recomendada de claritromicina cabe esperar la aparición de trastornos gastrointestinales. Las reacciones adversas que acompañan a la sobredosis deberán tratarse mediante la rápida eliminación del fármaco no absorbido y medidas de sostén.

No se espera que los niveles séricos de claritromicina se vean afectados de forma apreciable por la hemodiálisis o diálisis peritoneal.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Macrólidos, Código ATC: J01FA09.

#### Mecanismo de acción:

La claritromicina es un derivado semisintético de la eritromicina A que ejerce su acción antibacteriana uniéndose a la subunidad 50s de los ribosomas de las bacterias sensibles y suprimiendo la síntesis de proteínas.

El metabolito 14-(R)-hidroxi de claritromicina, que en el hombre se forma por el metabolismo de primer paso, también tiene actividad antimicrobiana. Las CIM de este metabolito son iguales o dos veces mayores que la CIM del compuesto original, excepto para *H. influenzae*, en cuyo caso el metabolito 14-hidroxi es dos veces más activo que el compuesto original.

#### Relación FC/FD:

En cuanto a claritromicina, el tiempo por encima de la CIM es el principal parámetro de FC/FD que mejor se correlaciona con la eficacia de claritromicina.

#### Mecanismos de resistencia y resistencia cruzada:

La resistencia a claritromicina se basa en los siguientes mecanismos:

- Eflujo: La resistencia se puede deber al aumento del número de bombas de eflujo en la membrana citoplasmática, que sólo afecta a los macrólidos de 14 y 15 miembros (el denominado fenotipo M).
- Alteración de la estructura diana: La afinidad por los puntos de unión de los ribosomas se reduce por la metilación del 23S rRNS, lo que provoca la resistencia a los macrólidos (M) y lincosamidas (L) o estreptograminas del grupo B (S<sub>B</sub>) (el denominado fenotipo MLS<sub>B</sub>).
- La inactivación enzimática de los macrólidos sólo tiene una importancia clínica secundaria.

En caso del fenotipo M existe una resistencia cruzada completa entre la claritromicina y la azitromicina, la eritromicina o la roxitromicina. Con el fenotipo MLS<sub>B</sub> se observa también resistencia cruzada con la clindamicina y la estreptogramina B. Existe una resistencia cruzada parcial con el macrólido de 16 miembros espiramicina.

#### Puntos de corte

Los puntos de corte de la concentración inhibitoria mínima (CIM) (mg/l) establecidos por el Comité Europeo de Evaluación de la Sensibilidad Antimicrobiana (EUCAST) son los siguientes:

Especie	Sensible	Resistente
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 1 mg/l	≥ 2 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i> <sup>1</sup>	≤ 1 mg/l	≥ 32 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,25 mg/l	≥ 0,5 mg/l
<i>Streptococcus</i> spp.(excepto <i>S. pneumoniae</i> )	≤ 0,25 mg/l	≥ 0,5 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,25 mg/l	≥ 0,5 mg/l

<sup>1</sup> La correlación entre las CIM de los macrólidos para *H. influenzae* y el resultado clínico es débil. En consecuencia, los puntos de corte para los macrólidos y antibióticos relacionados permitieron clasificar a *H. influenzae* natural como de resistencia intermedia.

La claritromicina se usa para la erradicación de *H. pylori* (CIM ≤0,25 mg/l en colonias bacterianas salvajes).

La prevalencia de la resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo para la especie seleccionada, por lo que conviene disponer de información local, especialmente al tratar infecciones graves. Si es necesario, se solicitará el asesoramiento de expertos cuando la prevalencia local de resistencias sea tal que la utilidad de claritromicina en algunas infecciones sea cuestionable.

<b>Especies comúnmente sensibles</b>
<b><i>Microorganismos aerobios grampositivos</i></b>
<i>Streptococcus pyogenes</i> <sup>1</sup>
<b><i>Microorganismos aerobios gramnegativos</i></b>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Helicobacter pylori</i> <sup>2</sup>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<b>Otros microorganismos</b>
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> <sup>°</sup>
<i>Legionella pneumophila</i> <sup>°</sup>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> <sup>°</sup>
<b>Especies para las que la resistencia adquirida puede suponer un problema</b>
<b><i>Microorganismos aerobios grampositivos</i></b>
<i>Staphylococcus aureus</i> (sensible a la meticilina)
<i>Staphylococcus aureus</i> (resistente a la meticilina) <sup>+</sup>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<b><i>Microorganismos inherentemente resistentes</i></b>
<b><i>Microorganismos aerobios gramnegativos</i></b>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella</i> spp.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

<sup>°</sup> En el momento de la publicación de las tablas no se disponía de datos actualizados. En las referencias primarias, la literatura científica habitual y las recomendaciones terapéuticas se da por supuesta la sensibilidad.

<sup>§</sup> La sensibilidad inherente de la mayoría de los aislamientos demuestra resistencia intermedia.

<sup>+</sup> Al menos en la región con tasas de resistencias mayores del 50%.

<sup>1</sup> Las tasas de resistencia son  $\geq 10\%$  en algunos estudios.

<sup>2</sup> La tasa de resistencia es  $\geq 10\%$  en pacientes tratados previamente.

En España e Italia se debe usar la siguiente tabla de resistencia en relación con la especie relevante en cada indicación:

<b>Especies comúnmente sensibles</b>
<b><i>Microorganismos aerobios gramnegativos</i></b>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Legionella pneumophila</i> <sup>°</sup>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<b>Otros microorganismos</b>
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> <sup>°</sup>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> <sup>°</sup>
<b>Especies para las que la resistencia adquirida puede suponer un problema</b>
<b><i>Microorganismos aerobios grampositivos</i></b>
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i> <sup>1</sup>

<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<b>Microorganismos inherentemente resistentes</b>
<b>Microorganismos aerobios gramnegativos</b>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella spp.</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

- ° En el momento de la publicación de las tablas no se disponía de datos actualizados. En las referencias primarias, la literatura científica habitual y las recomendaciones terapéuticas se da por supuesta la sensibilidad.
- § La sensibilidad inherente de la mayoría de los aislamientos demuestra resistencia intermedia.
- <sup>1</sup> Las tasas de resistencia son  $\geq 10\%$  en algunos estudios.

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

El comportamiento farmacocinético de claritromicina es no lineal.

Se ha comparado en voluntarios sanos la cinética de los comprimidos de claritromicina de liberación modificada administrada por vía oral con los comprimidos de claritromicina de liberación inmediata de 250 y 500 mg. Tras la administración de dosis totales diarias iguales, la absorción fue equivalente. La biodisponibilidad absoluta es del 50% aproximadamente. Se encontraron concentraciones plasmáticas máximas de claritromicina y 14-hidroxiclaritromicina equivalentes, si bien la concentración mínima del fármaco y su metabolito activo, tras la administración de la forma de liberación modificada, fue menor que la obtenida con la forma de liberación inmediata (la concentración mínima fue aproximadamente 2/3). Aunque no se prevé que de este hecho se desprendan diferencias en cuanto a la eficacia de las dos formulaciones, claritromicina unidía no se ha estudiado en infecciones graves, por lo que en estos casos deberá considerarse el uso de una formulación de claritromicina de liberación inmediata.

No existen indicios de acumulación y el metabolismo no se altera después de la administración de dosis múltiples. Basándose en el hallazgo de absorción equivalente, los siguientes datos *in vitro* e *in vivo* son aplicables a la formulación de liberación modificada.

***In vitro*:** Los resultados de los estudios *in vitro* mostraron que la unión de claritromicina a proteínas plasmáticas fue aproximadamente del 70% a concentraciones de 0,45-4,5 mcg/ml. Un descenso en la unión hasta el 41% con 45,0 mcg/ml sugiere que los lugares de unión pueden saturarse, aunque esto sólo ocurrió a concentraciones muy superiores a los niveles terapéuticos del fármaco.

***In vivo*:** Los niveles de claritromicina en todos los tejidos, excepto en el sistema nervioso central, fueron varias veces superiores a los niveles de fármaco circulante. Las concentraciones más altas se encontraron en el hígado y en el pulmón donde la proporción tejido/plasma alcanzó de 10 a 20.

La vida media de eliminación de claritromicina y del metabolito fue aproximadamente de 5,3 y 7,7 horas, respectivamente. La vida media aparente de claritromicina y su metabolito hidroxilado tendió a ser más larga a dosis mayores.

La excreción urinaria supuso aproximadamente el 40% de la dosis de claritromicina. La eliminación fecal fue aproximadamente el 30%.

En todos los estudios realizados con claritromicina unidía éste se administró junto con comida de modo que no se dispone de datos sobre el comportamiento de la formulación cuando se administra en ayunas, por lo que los comprimidos deberán tomarse siempre con alimentos.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

En los estudios de dosis repetidas, la toxicidad de claritromicina estuvo relacionada con la dosis y la duración del tratamiento. El primer órgano diana fue el hígado en todas las especies, apareciendo lesiones hepáticas después de 14 días en perros y monos. Los niveles de exposición sistémica asociados con toxicidad no se conocen, aunque la dosis tóxica en mg/kg fueron más altas que la dosis de tratamiento recomendada.

No se ha observado ninguna evidencia de potencial mutagénico para claritromicina en los estudios *in vitro* e *in vivo* realizados.

En los estudios de fertilidad y reproducción en ratas no han aparecido efectos adversos. En los estudios de teratogénesis en ratas, conejos y monos no han aparecido hallazgos de teratogenicidad con claritromicina. Sin embargo en un estudio similar en ratas Sprague-Dawley se indicó una incidencia baja (6%) de anomalías cardiovasculares que puede ser debida a una expresión espontánea de cambios genéticos. Dos estudios en ratones revelaron una incidencia variable (3-30%) de fisura palatina y en monos se vio pérdida embrionaria pero solamente a las dosis tóxicas para las madres.

No se han descrito otros hallazgos toxicológicos considerados de relevancia a la dosis de tratamiento recomendada.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Estearato magnésico

Hipromelosa

Hipromelosa ftalato

Lactosa monohidrato

Talco

Opadry II amarillo (hipromelosa, lactosa monohidrato, polietilenglicol, amarillo de quinoleína, laca aluminica, dióxido de titanio).

### **6.2 Incompatibilidades**

No se han descrito.

### **6.3 Periodo de validez**

36 meses.

#### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación.

#### **6.4 Naturaleza y contenido del envase**

Envase blister de PVC/PVDC – Aluminio con 6, 14 y 20 comprimidos (envases normales) y 500 comprimidos (envase clínico).

#### **6.6. Precauciones especiales de eliminación**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales.

### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Kern Pharma, S.L.  
Pol. Ind. Colón II, C/ Venus 72  
08228 Terrassa (Barcelona)

### **7. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

### **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Mayo 2011

### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**